

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4383545号
(P4383545)

(45) 発行日 平成21年12月16日(2009.12.16)

(24) 登録日 平成21年10月2日(2009.10.2)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 N 5/06 (2006.01) A 6 1 N 5/06 E
G O 2 B 21/36 (2006.01) G O 2 B 21/36

請求項の数 34 (全 15 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平10-540794 (86) (22) 出願日 平成10年3月19日(1998.3.19) (65) 公表番号 特表2001-517119(P2001-517119A) (43) 公表日 平成13年10月2日(2001.10.2) (86) 国際出願番号 PCT/US1998/005399 (87) 国際公開番号 W01998/041158 (87) 国際公開日 平成10年9月24日(1998.9.24) 審査請求日 平成17年3月18日(2005.3.18) (31) 優先権主張番号 60/041,050 (32) 優先日 平成9年3月19日(1997.3.19) (33) 優先権主張国 米国(US)</p>	<p>(73) 特許権者 ルーシド インコーポレーテッド アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 4 4 6 7 ヘンリエッタ ミドル ロード 2 3 5 (74) 代理人 弁理士 斉藤 武彦 (74) 代理人 弁理士 畑 泰之 (72) 発明者 ザビスラン, ジェームス エム アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 4 5 3 4 ピッツフォード ワンダリング トレ イル 5</p>
---	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 共焦点顕微鏡使用法を利用する細胞手術

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体内組織の細胞手術をするためのシステムであって、
 ビームを生成するためのレーザー；
 生体内の組織中にビームを走査し焦点を当て、該組織からの回帰光を集めるための共焦点光学機械；
 前記回帰光を検出し、共焦点画像を表す前記検出された回帰光に従ってシグナルを生成するための手段；
 該シグナルにตอบสนองして、該組織の該共焦点画像を視覚化するための手段；
 外科的治療のために前記視覚化された共焦点画像において、該組織の1個以上の細胞を選択するための手段；及び
 前記共焦点光学機械が前記の選択された細胞に関連した組織中の少なくとも一つの領域にビームを焦点合わせするとき、該組織を治療する第一のモードで該レーザー及び共焦点光学機械を操作し、さらに、他のときには該組織を損傷しない第二のモードで該レーザー及び共焦点光学機械を操作するための手段からなり、
 前記第一のモード及び第二のモードのレーザーは、前記レーザーから出射したものであり、
 当該システムは、唯一つのレーザーを含むことを特徴とする生体内組織の細胞手術をするシステム。

【請求項 2】

該領域が、前記選択された細胞の少なくとも 1 個及び前記の選択された細胞の前記の一つを囲む該組織の他の細胞を含むか、又は、該領域が、前記選択された細胞の少なくとも 1 個に局在化されることを特徴とする請求項 1 記載のシステム。

【請求項 3】

該組織の前記選択された細胞の位置が、ビームの走査中の該共焦点光学機械の一つ以上の位置に対応し、そして該共焦点光学機械が前記選択された細胞に関連した該領域に治療を行うために該位置にあるとき、該レーザー及び共焦点光学機械が前記第一のモードで操作され、及び / 又は

該組織の該領域の該治療の深度が、前記の第一のモードで該ビームの波長に依存しており、及び / 又は

前記第一のモードの該レーザー及び共焦点光学機械が、該組織を治療するのに十分な該ビームのエネルギーに該組織の該領域を曝すことを特徴とする請求項 1 記載のシステム。

【請求項 4】

前記第一のモードの該レーザー及び共焦点光学機械が、組織の該領域の熱分解、光分解、二光子治療、光 - 医薬活性化、剥離及び波長依存熱分解の一つを可能にすることを特徴とする請求項 1 記載のシステム。

【請求項 5】

該領域が、前記選択された細胞の少なくとも 1 個をかこむ該組織の他の細胞を含み、前記選択された細胞及び前記他の細胞の位置が、ビームの走査中の該共焦点光学機械の位置に対応し、そして共焦点光学機械が該領域への治療を行うために該位置にあるとき、該レーザー及び共焦点光学機械が前記第一のモードで操作されることを特徴とする請求項 1 記載のシステム。

【請求項 6】

前記検出及び生成手段が、共焦点画像を表示する該共焦点光学機械により集められた回帰光の散乱光を共焦点的に検出し、そして該共焦点画像を表す前記視覚化手段にシグナルを送るための手段を含み、及び / 又は

該視覚化手段が、共焦点画像を表す該シグナルを受け取るためのコントローラ、並びに該共焦点画像を表示するための該コントローラに応答するディスプレイからなり、及び / 又は

該選択手段が、該コントローラと、該ディスプレイ上の該共焦点画像の該細胞の選択を可能にするために該コントローラに接続されるユーザーインターフェースとからなり、及び / 又は

該操作手段が、該コントローラを含み、該レーザー及び共焦点光学機械が該コントローラに応じて操作されることを特徴とする請求項 1 記載のシステム。

【請求項 7】

該共焦点光学機械が、前記第一のビームを走査するためのメカニズムと該組織に前記走査したビームの焦点を合わせるための対物レンズとからなり、及び / 又は

共焦点光学機械が、該組織上の点に該ビームの焦点を合わせ、そして該組織上の平面で該点を走査し、及び / 又は

該共焦点光学機械は、該レーザー及び共焦点光学機械が前記第一のモードで操作されるとき、可能な損傷から前記検出手段を保護するためのシャッターを更に含むことを特徴とする請求項 1 記載のシステム。

【請求項 8】

該視覚化された共焦点画像上で前記選択された細胞が、外科的治療のために該細胞を同定する空間又はスペクトルの特徴を示す請求項 1 記載のシステム。

【請求項 9】

前記の第一のモードの該操作手段が、該組織の該領域に存在する光 - ダイナミック医薬を活性化し、及び / 又は

前記の第一のモードの該操作手段が、該レーザーを操作して二光子作用により該組織の該光 - ダイナミック医薬を活性化することを特徴とする請求項 1 記載のシステム。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

前記の第一のモードの該操作手段が、該組織を治療するために該領域で熱作用を生成することを特徴とする請求項 1 記載のシステム。

【請求項 11】

該領域が、該組織内にあるか、又は該組織の露出された表面上にあることを特徴とする請求項 1 記載のシステム。

【請求項 12】

共焦点光学機械をへて生体内組織に第一のレーザービームの焦点を合わせそして組織の共焦点画像をもたらす共焦点画像システム；並びに

前記の画像にされた組織の一つ以上の選択された部位を治療するために第一のレーザービームと同軸な該共焦点光学機械をへる第二のレーザービームを焦点合わせさせる治療システムからなり、

前記第一のレーザービームは、前記第二のレーザービームで治療するために、前記一つ以上の部位に目標を定めるための共焦点画像を提供することを特徴とする細胞手術のための装置。

【請求項 13】

該共焦点画像システムが、

ビームを生成するための第一のレーザーを含み、該共焦点光学機械が該組織に前記第一のビームを走査しかつ焦点を合わせ、該組織からの回帰光を集め、更に；

前記の回帰光を検出し、共焦点画像を表す前記検出された回帰光にしたがってシグナルを生成するための手段；並びに

該シグナルに応答して、該組織の該共焦点画像を視覚化するための手段からなることを特徴とする請求項 12 記載の装置。

【請求項 14】

該治療システムが、

前記第二のビームを生成するように操作される第二のレーザーを含み、前記第二のビームが該組織の前記焦点を合わせた第一のビームの付近で該共焦点光学機械により走査しかつ焦点を合わせ、更に；

外科的治療のための前記画像にされた組織の 1 個以上の細胞を選択するための手段；並びに

該共焦点光学機械が、前記画像にされた組織の前記選択された細胞を含む前記一つ以上の選択された部位で前記第一のビームの焦点を合わせるとき、該組織を治療するために前記第二のレーザー及び該共焦点光学機械を操作するための手段からなることを特徴とする請求項 12 記載の装置。

【請求項 15】

該共焦点光学機械が、

前記第一のビームを走査するための手段、及び前記走査した第一のビームを焦点合わせするためのレンズからなり、そして

該治療システムが、

前記第二のビームを生成するように操作される第二のレーザーを含み、前記第二のビームが該レンズをへて前記第一のビームと同軸であり、該第二のビームが、該組織の前記焦点の合った第一のビームの付近に該レンズにより焦点を合わせ、更に；

外科的治療のために前記画像にされた組織の 1 個以上の細胞を選択するための手段；

該レンズをへて前記第二のビームを走査するための手段；並びに

前記画像にされた組織の前記一つ以上の選択された部位で該組織を治療するために前記第二のレーザー及び該走査手段を操作するための手段からなることを特徴とする請求項 12 記載の装置。

【請求項 16】

該治療システムが、前記第二のビームのエネルギーに応じて、前記画像にされた組織の前記選択された部位で、細胞の熱分解、光分解、二光子治療、光 - 医薬活性化、剥離及び波

10

20

30

40

50

長依存熱分解の一つを可能にすることを特徴とする請求項 1 2 記載の装置。

【請求項 1 7】

第一のビームを生成するための第一のレーザー；

生体内組織に前記第一のビームを走査し、焦点を合わせ、該組織からの回帰光を集めるための共焦点光学機械；

前記回帰光を検出し、共焦点画像を表す前記検出された回帰光にしたがってシグナルを生成するための手段；

該シグナルにตอบสนองして、該組織の該共焦点画像を視覚化するための手段；

該共焦点光学機械の少なくとも一つのコンポーネントをへて前記第一のビームと同軸な第二のビームを生成するために操作される第二のレーザーを含み、該共焦点光学機械が該組織の前記焦点を合わせた第一のビームの付近に前記第二のビームの焦点を合わせ、更に；
外科的治療のために該視覚化された共焦点画像において該組織の 1 個以上の細胞を選択するための手段；並びに

前記選択された細胞と関連する組織の少なくとも一つの領域で該組織を治療するために、少なくとも前記第二のレーザーを操作するための手段からなり、

前記可視化した共焦点画像は、前記第二のレーザーで外科治療するために、前記選択された一つ以上の細胞に関連する前記領域に目標を定めるために用いられることを特徴とする細胞手術のためのシステム。

【請求項 1 8】

組織の細胞手術のための装置であって、

ビームを生成するためのレーザー；

組織内でビームを走査し、焦点を合わせ、該組織からの回帰光を集めるための共焦点光学機械；

前記回帰光を受け、共焦点画像を表す前記検出された回帰光にしたがってシグナルを生成する検出器；

該シグナルにตอบสนองして該組織の該共焦点画像を視覚化するディスプレイ；

外科的治療のための該表示された共焦点画像の 1 個以上の細胞の選択を可能にするコントローラ；並びに

前記の共焦点光学機械が、前記組織の前記選択された細胞の部位にビームの焦点を合わせるとき、該組織を治療するために第一のモードで該レーザー及び共焦点光学機械を操作し、他のときには該組織を損傷しない第二のモードで該レーザー及び共焦点光学機械を操作する該コントローラからなり、

当該装置は、唯一つのレーザーを含むことを特徴とする組織の細胞手術のための装置。

【請求項 1 9】

組織の細胞手術のための装置であって、

イルミネーションビームを生成するレーザー；

組織にビームを走査し、焦点を合わせ、共焦点光学機械の助けにより該組織からの回帰光を集める手段；

前記回帰光を検出し、共焦点画像を表す前記検出された回帰光にしたがってシグナルを生成する検出手段；

該シグナルにしたがって該組織の該共焦点画像を視覚化する手段；

外科的治療のために該視覚化された共焦点画像で該組織の 1 個以上の細胞に目標を定める手段；並びに

該組織を治療するのに十分な該ビームのエネルギーに該組織を曝す第一のモードと該組織を損傷することなく該組織を視覚化する第二のモードとの間で該レーザー及び共焦点光学機械を調節する調節手段であって、該調節手段は、共焦点光学機械が、前記目標とされた細胞と関連する組織の少なくとも一つの領域にビームの焦点を合わせるとき、前記レーザー及び共焦点光学機械が前記第一のモードにあり、さらに該レーザー及び共焦点光学機械が、他のときには前記の第二のモードにあるように調節し、

当該装置は、唯一つのレーザーを含むことを特徴とする組織の細胞手術のための装置。

【請求項 20】

該領域は、前記目標とされた細胞と前記目標とされた細胞の一つをかこむ該組織の他の細胞とを含み、又は、該領域が、前記目標とされた細胞の少なくとも1個に局在化されることを特徴とする請求項19記載の装置。

【請求項 21】

該調節が実施された後、該組織の治療を評価するために該組織の該共焦点画像を視覚化する手段をさらに含むことを特徴とする請求項19記載の装置。

【請求項 22】

前記第一のモードの該レーザー及び共焦点光学機械が、組織の該領域の熱分解、光分解、二光子治療、光-医薬活性化、剥離及び波長依存熱分解の一つをもたらすことを特徴とする請求項19記載の装置。

10

【請求項 23】

第一のビームを生成する第一のレーザー；

組織に第一のビームを走査し、焦点を合わせ、共焦点光学機械の助けにより該組織からの帰帰光を集める手段；

前記帰帰光を検出し、共焦点画像を表す前記検出された帰帰光にしたがってシグナルを生成する手段；

該シグナルにしたがって該組織の該共焦点画像を視覚化する手段；

第二のビームを生成する第二のレーザーであって、該第二のビームが該第一のビームと同軸であり、該共焦点光学機械の少なくとも一つのコンポーネントが、該組織で前記の焦点が合わせられた第一のビームの付近に該第二のビームの焦点を合わせ、更に；

20

外科的治療のために該視覚化された共焦点画像で該組織の1個以上の細胞を選択する手段；

前記選択された細胞と関連する組織の少なくとも一つの領域で該組織を治療するために、少なくとも前記第二のレーザーを操作する手段からなり、

前記可視化した共焦点画像は、前記第二のレーザーで外科治療するために、前記選択された一つ以上の細胞に関連する前記領域に目標を定めるために用いられることを特徴とする組織における細胞手術のための装置。

【請求項 24】

該領域が、前記選択された細胞と前記選択された細胞の一つをかこむ該組織の他の細胞とを含み、又は、該領域が前記選択された細胞の少なくとも1個に局在化されることを特徴とする請求項23記載の装置。

30

【請求項 25】

該操作が実施された後、該組織の治療を評価するために該組織の該共焦点画像を視覚化する手段をさらに含むことを特徴とする請求項23記載の装置。

【請求項 26】

該操作が、組織の該領域の熱分解、光分解、二光子治療、光-医薬活性化、剥離及び波長依存熱分解の一つをもたらすことを特徴とする請求項23記載の装置。

【請求項 27】

該操作手段が、該共焦点光学機械の助けにより該領域へ前記第二のビームを走査する手段をさらに含むことを特徴とする請求項23記載の装置。

40

【請求項 28】

該操作手段が、該共焦点光学機械の前記の一つのコンポーネントをへて該領域へ前記の第二のビームを走査する手段をさらに含むことを特徴とする請求項23記載の装置。

【請求項 29】

前記スペクトルの特徴の一つが蛍光であることを特徴とする請求項8記載のシステム。

【請求項 30】

前記集められた帰帰光が組織からの帰帰反射光を表し、そして前記帰帰反射光が該検出手段で検出され、共焦点画像を表す検出された帰帰反射光にしたがって該シグナルを生成し、及び/又は該検出手段が前記の帰帰光を共焦点的に検出し、共焦点画像を表す前記検出

50

された回帰光にしたがって該シグナルを生成することをもたらすことを特徴とする請求項 19 記載の装置。

【請求項 3 1】

組織の細胞手術のための装置であって、

ビームを生成するためのレーザー；

組織にビームを走査し焦点を合わせ、該組織からの回帰反射光を集めるための共焦点光学機械；

前記の回帰反射光を受け、共焦点画像を表す検出された前記回帰光にしたがってシグナルを生成する検出器；

該シグナルに応じて該組織の該共焦点画像を視覚化するディスプレイ；

外科的治療の目標を定めるために前記表示された共焦点画像において 1 個以上の細胞の選択を可能にするコントローラ；並びに

該共焦点光学機械が組織中の前記選択された細胞の位置にビームの焦点を合わせるとき、該コントローラは、第一のモードで該レーザー及び共焦点光学機械を操作して該組織を治療し、他のときに該組織を損傷しない第二のモードで該レーザー及び共焦点光学機械を操作するように構成し、

当該装置は、唯一つのレーザーを含むことを特徴とする組織の細胞手術のための装置。

【請求項 3 2】

組織の細胞手術のためのシステムであって、

ビームを生成するためのレーザーと、

組織にビームを走査し焦点を当て、該組織からの回帰反射光を集めるための共焦点光学機械と、

前記回帰反射光を受け、画像を表す検出された前記回帰光に従ってシグナルを生成するための検出器と、

該シグナルにตอบสนองして、可視化されるべき該組織の画像を視覚化するためのディスプレイと、

外科的治療の目標を定めるために、該ディスプレイ上の視覚化された画像の少なくとも一つにおいて、一つ又は一つ以上の細胞の選択を可能にするコントローラとからなり、

該光学機械が該組織の選択された細胞の場所にビームの焦点を合わせるとき、該コントローラは、該組織を治療するための第一のモードで該レーザー及び光学機械を操作し、他の

前記第一のモード及び第二のモードのレーザーは、前記レーザーから出射したものであり

、
当該システムは、唯一つのレーザーを含むことを特徴とする組織の細胞手術のためのシステム。

【請求項 3 3】

組織の細胞手術のためのシステムであって、

ビームを生成するためのレーザーと、

路に沿って該ビームを操作する光学機械と、

該路内において、該組織に対して該ビームの焦点を合わせるレンズを含み、該レンズは該

組織からの回帰光を集め、更に

該光学機械を介して該回帰光を受け、該組織の画像を提供する画像検出器と、

該組織内で該ビームの焦点深度を変化させるために、該レンズの位置を制御する手段と、外科的治療の目標を定めるために、該画像内の一つ又は一つ以上の細胞を選択する手段と

、
該画像内の該細胞の位置に応じて該組織を治療するために、該レーザーを操作する手段とを含み、

該組織は、患者の身体内又は身体上の位置での露出された組織を表し、

当該システムは、唯一つのレーザーを含むことを特徴とするシステム。

【請求項 3 4】

10

20

30

40

50

組織の細胞手術のためのシステムであって、
 ビームを生成するための第一のレーザーと、
 路に沿って該第一のビームを操作する光学機械と、
 該路内において、該組織に対して該第一のビームの焦点を合わせるレンズを含み、該レン
 ズは該組織からの回帰光を集め、更に
 該光学機械を介して該回帰光を受け、該組織の断面の少なくとも一つの画像を提供する画
 像検出器と、
 該組織内で該第一のビームの焦点深度を変化させるために、該レンズの位置を制御する手
 段と、
 外科的治療の目標を定めるために、該画像内の一つ又は一つ以上の細胞を選択する手段と

10

、
 該レンズに入射する少なくとも該第一のビームに同軸な第二のレーザーと、
 該画像内の該細胞の位置に応じて該組織を治療するために、該第二のレーザーを操作する
 手段とを含み、該組織は、患者の身体内又は身体上の位置での露出された組織を表し、
前記画像は、前記第二のレーザーで外科治療するために、前記選択された一つ以上の細胞
 に関連する前記組織に目標を定めるために用いられることを特徴とするシステム。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、共焦点顕微鏡使用法を利用する細胞手術に関するシステム（方法及び装置）に
 関し、さらに特に組織の共焦点画像作成しさらに画像作成されている組織の1個以上の細胞
 を治療することを行う細胞手術のシステムに関する。細胞手術は、本明細書では、1個
 以上の個々の細胞を特徴とする組織の領域上の表面又は表面下の切除、剥離、加熱分解、
 光・医薬活性化、又は光・化学又は光・音響の変化と規定される。

20

背景技術

共焦点顕微鏡は、組織を操作して、組織の表面又は表面下の組織の顕微鏡的な断面画像を
 生成する。これらの顕微鏡的に画像作成された部分は、生体内（*in vivo*）でなされ
 さらに細胞的解像力で画像作成できる。共焦点走査顕微鏡の例は、1997年6月30
 日に出願された国際出願PCT/US97/11472号、Milind Rajadh
 yakshar「*In vivo Confocal Scanning Laser
 Microscopy of Human Skin: Melanin provide
 s strong contrast*」The Journal of Investi
 gative Dermatology, 104巻、6号、1995年6月、1-7ペー
 ジ、並びにMilind Rajadhya「*Confocal laser m
 icroscope image tissue in vivo*」Laser Foc
 us World, 1997年2月、119-127ページに見いだされる。これらのシ
 ステムは、患者の組織に光を向けそして回帰反射光を画像作成する共焦点光学機械（*op
 tics*）を有する。これらの共焦点システムは、病変又は他の罹病した組織の検査に有
 用であるが、細胞の治療、例えば画像作成された細胞の加熱分解、光分解又は剥離をする
 能力を有しない。

30

光学顕微鏡装置は、米国特許第4289378号に記述されているように、細胞にレーザ
 ービームを向かわせることが提案されており、それは、生体外（*in-vitro*）サン
 プルの細胞の異なるスポットに焦点を合わせた見えない作業レーザービーム及び見えるマ
 ーカーレーザービームを利用する。この装置は、しかし、組織の画像作成に共焦点顕微鏡
 使用法を使用することなく、そして患者の生体内組織の細胞の治療をもたらさない。

40

治療されている組織の電子的視覚化による顕微外科手術の装置は、米国特許第56537
 06号に記述されており、それは、シングルレーザーからのエネルギーが皮膚下の選択さ
 れた部位に適用されて、その部位で組織の局在化された光加熱分解をもたらす。組織の視
 覚化は、装置におけるCCDビデオカメラによりもたらされる。共焦点顕微鏡使用法は、
 組織の画像作成に利用されない。

発明の開示

50

従って、本発明の主な特徴は、画像作成されている組織の外科手術治療を可能にする生体内組織の共焦点画像を発生する改良されたシステムを提供することにある。

本発明のさらなる特徴は、画像作成されている組織の小さい領域に局在するか、又は組織のその小さい領域を含む組織の領域にわたって局在しないようにする生体内組織の共焦点画像を発生させる改良されたシステムを提供することにある。

本発明の他の特徴は、画像作成されている組織のレーザー外科手術の治療を可能にし、治療されている組織を同時に又は順次画像作成することによりこの治療の有効性を評価でき、そして組織の次の治療におけるレーザー及び/又は共焦点光学機械の操作パラメータを修正することを可能にする、生体内組織の共焦点画像を発生する改良されたシステムを提供することにある。

10

簡単に記述すれば、本発明は、レーザービームを生成するためのレーザー、並びに組織にビームを走査し焦点を当てそして組織からの回帰光を集めるための共焦点光学機械を含むシステムに関する。回帰光を共焦点的に検出しそして共焦点画像を示す検出された回帰光に従ってシグナルを生成する検出器が設けられる。シグナルに応じて、これらの共焦点画像は、ディスプレイに視覚化される。システムは、さらに、外科的治療のための視覚化された共焦点画像で組織の1個以上の細胞を操作者に選択させるプログラムされたコントローラを含む。コントローラは、共焦点光学機械が組織の選択された細胞に伴う少なくとも一つの領域でレーザービームを焦点合わせするとき、操作パラメータの第一のセットで第一のモードでレーザー及び共焦点光学機械を操作して組織を治療するが、それ以外のときは何時でも組織を損傷しない操作パラメータの第二のセットで第二のモードでレーザー及び共焦点光学機械を操作する。

20

領域は、選択された細胞の少なくとも1個、並びに選択された細胞を囲む組織の他の細胞を含み、それにより局在化されない治療を行う。領域は、また、前記の選択された細胞の少なくとも1個に局在化され、それにより局在化された治療を行う。

上記の操作パラメータは、エネルギー密度、パルス幅、使用率、パワー、又はレーザーの波長、及び走査速度、視野、又は共焦点光学機械によりもたらされる焦点深度を含むことができる。操作パラメータの第一のセットで、組織の治療を行うのに十分なレーザーエネルギー露出が組織にもたらされる。すべて又はいくらかの操作パラメータは、操作パラメータの第一及び第二のセット間で異なることができる。

本発明は、また、組織に共焦点光学機械をへて第一のレーザービームを焦点合わせさせそして組織の共焦点画像をもたらす共焦点画像作成システムを有する装置に関する。像作成された組織における一つ以上の選択された部位を治療するための第一のレーザービームと同軸の共焦点光学機械をへて第二のレーザービームを焦点合わせさせる治療システムが提供される。

30

【図面の簡単な説明】

本発明の前記の特徴及び利点は、図面に関連して以下の記述を読むことからさらに明らかになるであろう。

図1は、本発明によるシステムのブロックダイアグラムである。

図2は、本発明による他のシステムのブロックダイアグラムである。

図3は、本発明によるさらなるシステムのブロックダイアグラムである。

40

発明を実施するための最良の形態

図1に関して、本発明のシステム10が示される。システム10は、路13に沿ってビームスプリッター14をへて回転する多角形ミラー16上に赤外線波長の光(レーザービーム)を生成するための第一のレーザー(レーザー1)を含む。多角形ミラー16は、即ちビームを繰り返し走査するために、ミラーの回転に応じて変化する角度でレーザー12からのビームを反射する複数のミラーの小面を有する。回転する多角形ミラー16からの反射されたビームは、路17に沿ってリレー及び焦点レンズ18及び19をへて検流計ミラー20に移動する。レンズ18及び19は、多角形ミラーの小面により反射されたビームを検流計ミラーに作像する。検流計ミラー20は、対物焦点レンズ24へ路23に沿ってレンズ21及び22をへてコントロールされた角度でそれに入射するビームを反射する。

50

レンズ 2 1 及び 2 2 は、対物レンズ 2 4 上に検流計ミラー 2 0 により反射されるビームを
作像する。四分の一波長プレート 2 9 が、レンズ 2 2 と対物レンズ 2 4 との間の路 2 3 に
もうけられる。対物レンズ 2 4 を通るビームは、次に患者の組織の共焦点画像 / 治療平面
で点で焦点を結ぶ。この組織は、患者の身体の任意の天然又は外科的に露出した表面、例
えば皮膚、歯、口腔の粘膜、頸、又は手術中の身体内部の組織を表す。

組織からの回帰反射光は、対物レンズ 2 4 により集められる。反射光は、対物レンズ 2 4
からレンズ 2 2 及び 2 1 をへて検流計ミラー 2 0 に移動する。ミラー 2 0 は、レンズ 1 9
及び 1 8 をへて回転する多角形ミラー 1 6 に光を反射し、次に多角形ミラー 1 6 は光をビ
ームスプリッター 1 4 上に反射する。ビームスプリッター 1 4 は、レンズ 2 6 をへて光を
検出器 2 8 上に共焦点ピンホール 2 7 を経由して反射して、検出器 2 8 上に共焦点画像を
生成する。検出器は、共焦点画像を表す組織から回帰散乱光を受ける。検出器 2 8 は、ソ
リッドステート検出器、例えばアバランシホトダイオードでもよい。上記のコンポーネ
ントは、システム 1 0 中に共焦点画像作成サブシステムをもたらし、そしてこれらのコンポ
ーネントは、顕微鏡の共焦点ヘッド内に設けることができる。

好ましくは、画像作成レーザービームは、線状に分極され、そしてビームスプリッター 1
4 は分極ビームスプリッターである。四分の一波長プレート 2 9 は、鏡のように反射する
光を組織から組織へのレーザービームの入射照射に直角に分極状態へ転換するためにレン
ズ 2 2 と 2 4 との間の路 2 3 に位置し、この直角に分極した光は、ビームスプリッター 1
4 により検出器 2 8 に反射される。所望により、シャッター 2 5 は、検出器 2 8 の前に置
かれて、ビームスプリッター 1 4 をへて組織からの回帰光からの可能な損傷から検出器 2
8 を保護する。シャッター 2 5 は、メカニカルシャッター、液晶シャッター、吸収性フィ
ルター、又は同様な光学的保護性物質又はメカニズムの他のタイプであってもよい。

回転する多角形ミラー 1 6 及び検流計ミラー 2 0 は、組織を通る二つの直交するディメン
ジョンでレーザー 1 2 のビームを走査するためにシステム 1 0 で走査メカニズムをもたらし
す。しかし、他の走査メカニズム、例えばそれぞれホログラフィー又は回折の走査又は対
物レンズ 2 4 の横断する機械的走査の路 1 7 及び 2 3 に沿ってレーザー 1 2 のビームを導
く 2 個の検流計ミラーも使用できる。さらに、機械的作動器ステージ 2 4 a は、組織中の
焦点を当てた点の深さをコントロールするために、その光軸に沿って対物レンズ 2 4 を移
動するように設けられる。システム 1 0 では、走査メカニズム、レンズ 1 8、1 9、2 1
、2 2 及び 2 4、プレート 2 9、ビームスプリッター 1 4、シャッター 2 5、及びピンホ
ール 2 7 は、概して共焦点光学機械と呼ばれる。

プログラムされたコントローラ 3 0、例えばパーソナルコンピュータは、システム 1 0 の
操作をコントロールする。コントローラ 3 0 は、レーザー 1 2 を操作し、そしてレーザー
の操作パラメータ、例えばエネルギー密度（又は強度）、パルス幅、パワー、使用率、及
びレーザー 1 2 から発するビームの波長をコントロールする。コントローラ 3 0 は、また
共焦点光学機械の操作（又はビーム伝達）パラメータ、例えば走査メカニズムの走査速度
、組織中の焦点深度、シャッター 2 5 の設定、及び照明の面積（走査幅及び高さ）、即ち
共焦点光学機械の視野をコントロールする。走査メカニズムは、モータ（図示せず）をへ
て多角形ミラー 1 6 の回転を可能にし、そして検流計ミラー 2 0 の角度のついた位置を可
能にすることにより、コントローラ 3 0 によりコントロールされる。コントローラ 3 0 は
、作動器ステージ 2 4 a をへて対物レンズ 2 4 の位置を設定することによりレーザービ
ームの組織の焦点深度をコントロールする。コントローラは、走査中走査メカニズム及び /
又はレンズ 2 4 の位置をモニターするか、又は走査メカニズム及び / 又はレンズ 2 4 を導
いて組織の特定の位置で焦点のきまった点をもたらしすることができる。好ましくは、コント
ローラは、レーザーが組織を損傷しない視覚化モードで、そして組織を治療する治療モ
ードで、レーザー及び共焦点光学機械を操作する。検出器 2 8 は、共焦点画像を表すシグナ
ルをコントローラ 3 0 に提供する。走査メカニズムが組織を走査しているとき、共焦点画
像の連続するフレームが、検出器 2 8 からコントローラ 3 0 にリアルタイムで提供される
。コントローラ 3 0 は、ディスプレイ 3 2 を駆動して、ラスタが共焦点画像を走査する
とき、ディスプレイする。ディスプレイされた共焦点画像は、x - y ピクセル配列からな

10

20

30

40

50

る二次元デジタル画像である。

ユーザーインターフェース、例えばマウス、キーボード、ライトペンなどは、操作者をして次の外科的治療のためにディスプレイ 32 に示されたコントローラ 30 が選択した 1 個以上の細胞（細胞の領域）に入力させる。コントローラ 30 は、ディスプレイ 32 上の選択された 1 個以上の細胞の位置の x - y ピクセル座標を、システム 10 の走査メカニズムの機械的位置、即ちこれら細胞の位置でレーザー 12 からのビームを焦点合わせさせるときミラー 20 及び 16 の位置に翻訳するようにプログラムされる。ディスプレイ 32 上の共焦点画像のラスタ走査は、組織を通る走査の位置に相当するタイムスケールによる。操作では、操作者、例えば医師は、まず、治療されるべき組織にわたって対物レンズ 24 が置かれるように、システム 10 の共焦点光学機械を手動で位置させる。好ましくは、共焦点光学機械は、1997 年 10 月 8 日に出願された国際出願 PCT / US 97 / 17990 号に記述されたように、組織表面に機械的に安定化される。コントローラは、ビームへの組織のエネルギー露出が組織を損傷しない操作パラメータ（視覚化モードパラメータ）のセットで視覚化モードでレーザー 12 及び共焦点光学機械を操作する。共焦点光学機械は、検出器 28 からのシグナルにより、組織の共焦点画像をコントローラ 30 に供給する。ディスプレイ 32 では、組織の共焦点画像の部分は、組織の表面又は表面下の細胞を示す顕微鏡的図として見える。操作者は、対物レンズ 24 の位置を固定し、次に組織を移動することにより、又は組織を拘束しそして作動器 24 a によりその光軸に沿って対物レンズ 24 を移動することにより画像にされている組織の深度を調節できる。このやり方では、操作者は、組織を視覚化して治療されるべき名目上の組織を同定する。

次に、操作者は、組織のディスプレイされた共焦点画像中で組織学的特徴を有する細胞又は細胞の群を同定する。組織学的特徴は、ディスプレイされた画像中で細胞を同定する空間又はスペクトルの特徴である。スペクトルの特徴は、ディスプレイ画像中の細胞の蛍光又は吸収の特徴に関し、例えば皮膚組織で蛍光で現れるメラミン形成細胞である。空間の特徴は、細胞の特定の幾何学的又は配向、例えば核対細胞質の面積比、メラミン形成細胞樹状突起の形状、又は組織構造の複屈折に関する。

細胞の同定後、操作者は、ユーザーインターフェース 34 によりディスプレイされた画像中の細胞又は細胞の群、即ち或る組織学的特徴を示す細胞を選択する（又は標的にする）。コントローラ 30 は、これら細胞の位置でレーザー 12 からのビームを焦点合わせさせるとき、これらの選択された 1 個以上の細胞を走査メカニズムの位置に翻訳する。使用者は、また、外科的治療を行うために組織の所望のエネルギー露出をもたらす治療モード中、レーザー 12 及び共焦点光学機械の操作パラメータ（治療モードパラメータ）のセットをインターフェース 34 により選択できる。治療モードと視覚化モードとの間の共焦点光学機械の異なる走査速度を設定することにより、それぞれの選択された位置でのレーザーの時間は、治療中長くできるか又は短くできる。しかし、所望ならば、共焦点光学機械の操作パラメータは、治療及び視覚化のモードの両方で同じにできる。

システム 10 は、それぞれの選択された位置で、治療モードのパラメータ及び組織へのレーザーエネルギー露出の濃度又は分布に応じて、組織の局在化又は非局在化の何れかの治療を行うことができる。エネルギー露出は、組織の選択された位置で、レーザーのパワーと平均時間との積として定義される。局在化治療の選択された 1 個以上の細胞のそれぞれの位置で、レーザー 12 及び共焦点光学機械は、概して選択された 1 個以上の細胞を含む組織の特定の標的にした小さい領域にエネルギー又は光学的効果を焦点合わせする。この小さい領域は、約 20 マイクロ m × 20 マイクロ m × 20 マイクロ m 又はそれ以下の組織の体積であろう。表面下の組織の局在化治療では、治療モード中のレーザービームの波長は、組織中の治療の所望の深度でエネルギーの焦点合わせをもたらすように選ばねばならない。表面組織の局在化治療には、治療モード中のレーザービームの波長は、組織を選択的に加熱又は剥離し、組織を光化学的又は光機械的に処理し、又は組織中の医薬を光活性化するように選ばねばならない。この局在化治療は、さらに詳細に下述される。

非局在化治療における選択された 1 個以上の細胞のそれぞれの位置で、レーザー 12 及び共焦点光学機械は、概して選択された 1 個以上の細胞を含む小さい下位領域より大きい組

10

20

30

40

50

織の領域にわたってエネルギー又は光学的な効果を配置させる。この領域は、従って、選択された1個以上の細胞を囲む細胞を含む。これらの周囲の細胞は、共焦点的に画像作成されるか又はされない。非局在化治療は、選択された細胞が治療されることを望むより大きな領域の組織学的マーカーを規定するとき、有用である。レーザー12の波長及びビームの焦点は、領域へ治療を分布するように治療モード中選択されなければならない、それは、共焦点光学機械の視野内にあってもなくてもよい。組織の領域にわたるレーザーエネルギーの配置は、組織の領域の全体の治療(例えば凝固)用のシングルレーザーのショットによるか、又は領域内の二三の部位での複数のレーザーショットによるかの何れかである。

外科的治療を行うために、レーザー12の操作は、選択された部位で局在化又は非局在化治療を行うために、走査中その視覚化及び治療のモードパラメータの間にコントローラ30により調節される。また、共焦点光学機械の操作は、それらの視覚化及び治療のモードのパラメータ間に調節されるか、又はそれらの治療モードのパラメータでの走査中一定に維持されるかの何れかである。特に、コントローラ30は、走査メカニズムが選択された1個以上の細胞と関連したこれらの位置で焦点を合わせた点を探しあてるとき、治療モードパラメータでレーザー及び共焦点光学機械を操作するが、それ以外のすべてのときには、組織の損傷を生じさせない視覚化モードパラメータでレーザー及び共焦点光学機械を操作する。もし所望ならば、治療は、複数の走査にわたって選択された部位で生ずる。選択された部位での組織の増大したエネルギー露出は、選択された細胞、例えば熱分解上に熱効果を生じさせる。

治療中、コントローラ30は、過剰なパワーが検出器28で光で受容するように、ビームスプリッター14が治療するレーザービームの波長で十分に反射するとき、検出器28を保護するようにシャッター25を操作できる。操作者は、ディスプレイ32で治療中組織を同時に見ることができるか、又は組織の異なる部位で治療間順次見ることができる。治療後、視覚化モードでレーザー12及び共焦点光学機械により、操作者は、ディスプレイ34で治療された組織の共焦点画像を見て、局在化又は非局在化の治療の有効性を測定する。非局在化治療では、選択された1個以上の細胞は、組織の治療された領域における治療用のマーカーとして働く。もし治療が十分に有効でなかったならば、即ち組織が不十分なエネルギー露出を受けていたならば、操作者は、同じ又は異なる治療モードパラメータ、例えばレーザー12のエネルギー密度の増大で、治療を繰り返すことができる。もし操作者が治療が有効であったと決定するならば、操作者は治療のために他の領域を選択できる。

皮膚組織の外科的治療では、システム10は、操作者をして、上皮、支持する基質の層における又は皮膚を通して流れる毛細血管における局在化又は非局在化の治療のために個々の細胞又は細胞の群を選択させる。例えば、基底上皮細胞、扁平上皮細胞、メラニン形成細胞、又はコラーゲンが処理できる。さらに、皮膚の共焦点画像は、毛細血管を通して移動する血液の個々の細胞を示すことができる。細胞が毛細血管を通して移動するとき、それらは操作者により個々に選択できそして治療できる。その上、コントローラ34は、1個以上の細胞の組織学的特徴を同定し、治療のためにこれらの1個以上の細胞を自動的に選択し、次に記述されたやり方で細胞を治療するようにプログラムできる。

システム10は、光-化学的变化又は光分解を生じさせるのに十分なエネルギー密度及び波長でレーザー12を操作することにより組織の局在的な外科治療を行うことができる。例えば、レーザー12は、高エネルギーフェムト秒レーザーパルスによる二光子治療を提供するモードで操作できる。これらのレーザーパルスは、細胞を破壊することにより治療を行う選択された1個以上の細胞で、二次光作用(二光子)を生じさせる。この破壊的な細胞の作用は、Koeningらによる「Cellular response to near-infrared femtosecond laser pulses in two-photon microscopes」Optics Letters、22巻、2号、1997年1月15日に記載されている。

図2に関して、本発明のシステム40が示されている。システム40は、システム10と

10

20

30

40

50

同じであるが、但し他のレーザー42がレーザー12の代わりに治療を行うのに使用される。従って、システム40のコントローラ30は、好ましくは、共焦点光学機械と関連して、組織に損傷を生じない操作パラメータ（即ちその視覚化モードパラメータ）でのみレーザー12を操作する。レーザー42は、治療中レーザー12と同じ波長、又は異なる波長の何れかで光（レーザービーム）をもたらす。レーザー42の波長は、極紫外線から赤外線、192ナノメータから10.6マイクロメータまでである。この範囲で操作されるとき、共焦点光学機械の屈折対物レンズ24及び他のレンズは、この波長の範囲で操作する光学要素、例えば治療ビーム（レーザー42から）及び視覚化ビーム（レーザー12から）の波長の両方で反射性表面又は透過屈折物質により置換できる。レーザー42からのビームは、可能なとき、レーザー12からのビームと同軸な共焦点光学機械をへてビームスプリッター44により反射され、そしてレーザー12からのビームは、可能なとき、路13に沿ってビームスプリッター44を通過する。レーザー12の操作と同様に、コントローラ30は、レーザー42を可能にし、そしてレーザーの操作パラメータをコントロールする。レーザー42からのビームの焦点は、組織のレーザー12からのビームの焦点の付近に形成される。

10

システム40の操作は、共焦点画像を生成しそして組織を選択し治療するためにシステム10のそれと同じであるが、但しコントローラ30は、組織の局在化又は非局在化治療を行うためにレーザー12を操作する代わりに、これらの治療を行うようにレーザー42を操作する。レーザー42からのビームが入射するレーザー42、ビームスプリッター44、及び共焦点光学機械は、コントローラ30によりコントロールされるシステム40に治療サブシステムを設ける。

20

図3に関して、本発明のシステム50が示される。システム50は、システム10と同じであるが、但し他のレーザー52が使用されてレーザー12の代わりに治療を行う。システム50のコントローラ30は、好ましくは、共焦点光学機械と関連して、組織への損傷を生じない操作パラメータ（即ちその視覚化モードパラメータ）でのみレーザー12を操作する。レーザー52は、治療中レーザー12と同じ波長、又は異なる波長の何れかで光（レーザービーム）をもたらす。レーザー52の波長は、極紫外線から赤外線、192ナノメータから10.6マイクロメータまでである。この範囲で操作されるとき、共焦点光学機械の屈折対物レンズ24及び他のレンズは、この波長の範囲で操作する光学要素、例えば治療ビーム（レーザー52から）及び視覚化ビーム（レーザー12から）の波長の両方で反射性表面又は透過屈折物質により置換できる。

30

2個の検流計ミラー54及び56は、レーザー52からのビームについて走査メカニズムをもたらす。リレー及び焦点レンズ58及び59は、ミラー54から反射されたビームの路に配置されて、ミラー54からミラー56上への光を画像にする。リレー及び焦点レンズ60及び61は、ミラー56から反射されるビームの路に配置されて、ミラー56からビームスプリッター62上への光を画像にする。ビームスプリッター62は、共焦点光学機械即ち対物レンズ24をへてレーザー12からのビームの路と同軸であるミラー56からのビームを反射する。レーザー12の操作と同様に、コントローラ30は、レーザー52を可能にしそしてレーザーの操作パラメータをコントロールする。レーザー52からのビームの焦点は、組織中のレーザー12からのビームの焦点の付近に形成される。レーザー52、ミラー54及び56、レンズ58-61、及びビームスプリッター62、及び対物レンズ24は、コントローラ30によりコントロールされるシステム40に治療サブシステムを設ける。

40

操作では、システム50は、共焦点画像を生成しそして組織を選択し治療するためにシステム10のそれと同じであるが、但し操作者が、外科的に治療されるべき1個以上の細胞を選択した後、コントローラ30は、ミラー54及び56の位置でディスプレイ32に細胞のx-y位置を翻訳する。ミラー54及び56は、次にこれら選択された1個以上の細胞の位置でレーザー52からのビームを選択的に発射するように位置され、一方レーザー52は治療を行うために治療モードパラメータでコントローラ30により操作される。システム40又は50の両方は、それらのそれぞれのレーザー42又は52を使用してシ

50

システム10で論じられたように同じ局在化及び非局在化の治療をもたらすように操作できる。さらに、システム40及び50は、これらの細胞に存在する光ダイナミック医薬を光活性化する治療中、それぞれレーザー42又は52が操作パラメータ(波長)にある、選択された共焦点的に画像にされた細胞の局在化光-医薬活性化をもたらすことができる。この医薬は、治療前に患者に導入されたときには非活性であるが、治療するレーザービームにより組織で活性化される。このような光ダイナミック医薬は、或る癌の治療にしばしば使用される。治療レーザービームによる活性化は、また、上記のような二光子過程により行うことができる。

システム10、40又は50は、例えば皮膚のプラーク又は基底細胞肉腫の除去のような皮膚の表面上の共焦点的に画像にされた領域の剥離を行うのに使用できる。これらのシステムは、プラークが完全に剥離されるまで、プラークの部分が続けて除くために、表面の組織を繰り返し治療できる。それぞれの繰り返しの間、皮膚の表面は、ディスプレイ32に共焦点的に画像にされて、次の治療の位置を決定する。システム40又は50では、それらのそれぞれの治療レーザー42又は52は、吸収性のレーザービームをもたらす。レーザー42又は52は、エキシマー、ホルミウム、エルビウム又はCO₂レーザーである。システム10では、治療を行うレーザー12は、高いピークパワーで操作できる。

さらに、システム10、40又は50は、局在化の選択的熱分解を行うのに使用でき、その場合、治療を行うレーザービームは、共焦点的に画像にされた組織の選択された1個以上の細胞の或る発色団により選択的に吸収されるが細胞をとりまく細胞へは僅かばかり吸収される、即ち損傷を与えない波長で操作する。従って、治療するビームのエネルギーは、治療されるべき細胞に局在化される。レーザーによる局在化された選択的な熱分解は、Jeffrey Dover及びKenneth Arndtにより刊行物「Illustrated Cutaneous Laser Surgery, A Practitioner's Guide」Appleton and Lange, Norwalk, Conn. (1990) 17ページに記述されている。

コントローラ30、ディスプレイ32及びユーザーインターフェース34がなければ、システム10、40及び50は、操作者により携帯されるように適合できる。

前記の記述から、共焦点顕微鏡使用法を利用して細胞の手術用の改良されたシステムが提供されたことは明らかであろう。本発明による本明細書で記述されたシステムの変更及び変化は、当業者に彼ら自身疑いもなく示唆されているだろう。従って、前記の記述は、説明するためのものとし、制限する意味を有しない。

10

20

30

【図 1】

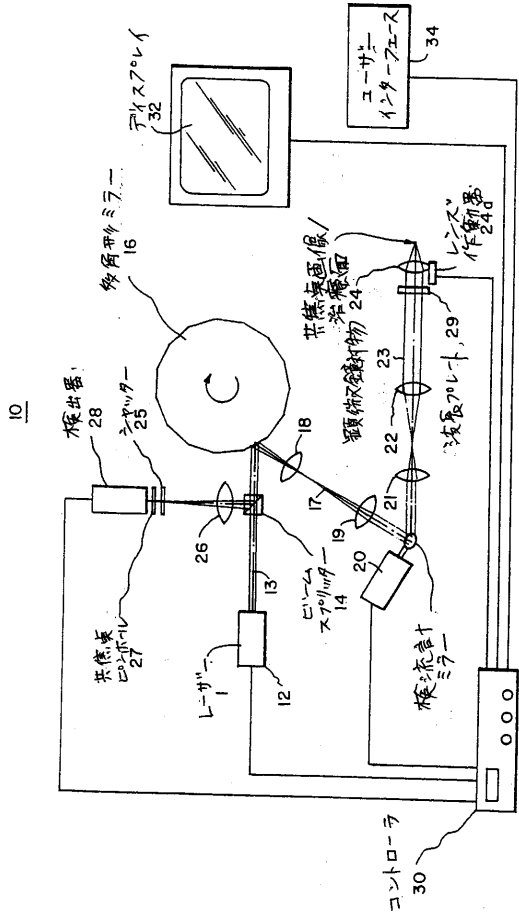


FIG. 1

【図 2】

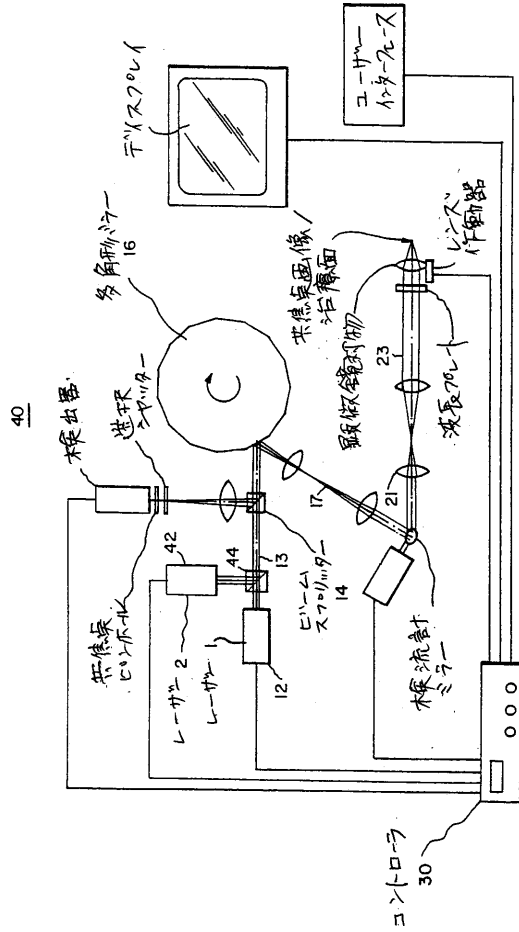


FIG. 2

【図 3】

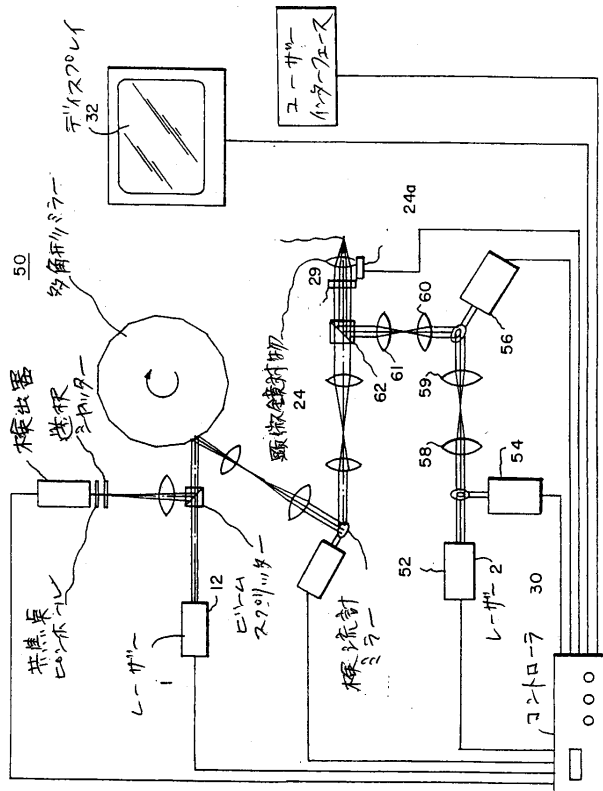


FIG. 3

フロントページの続き

(72)発明者 グリーンワルド, ロジャー ジェイ
アメリカ合衆国ニューヨーク州 14470 ホリー リッジ ロード 16787

審査官 川端 修

(56)参考文献 特開平07-163613(JP, A)
特開平06-205741(JP, A)
特開平06-154265(JP, A)
特開平05-337086(JP, A)
米国特許第05035693(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61N 5/06

G02B 21/36